



BỆNH VIỆN NHI TỈNH GIA LAI
KHOA DƯỢC
ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC - DƯỢC LÂM SÀNG

BẢN TIN

THÔNG TIN THUỐC & DƯỢC LÂM SÀNG

SỐ 1 - 2021



BỆNH VIỆN NHI TỈNH GIA LAI

Địa chỉ: Thôn 6, Xã Trà Đa, TP Pleiku, tỉnh Gia Lai

Email: benhviennhigialai2016@gmail.com

Website: <http://benhviennhi.gialai.gov.vn>

Điện thoại: 02693 797901; 02693 797904

FAX: 02693 797905

Hotline: 098 125 1717

MỤC LỤC

AN TOÀN THUỐC

Nhóm Aminoglycoside _ Gia tăng nguy cơ độc tính trên thính giác	3
Erythromycin _ Nguy cơ hẹp phì đại môn vị bẩm sinh (cập nhật).....	3
Nhóm Fluoroquinolone (đường toàn thân và dạng hít) _ Nguy cơ hở van tim	4

NGHIÊN CỨU DƯỢC

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) _ Nguy cơ hen suyễn ở trẻ	5
Opioid _ Nguy cơ tử vong ở trẻ sơ sinh liên quan đến phơi nhiễm opioid trước sinh	6
Corticosteroid _ Mối liên quan giữa corticosteroid đường uống ngắn ngày với các biến cố bất lợi nghiêm trọng trên trẻ em.....	7

CHƯƠNG TRÌNH QUẢN LÝ SỬ DỤNG KHÁNG SINH TẠI BỆNH VIỆN THEO QUYẾT ĐỊNH

5631/QĐ-BYT	8
-------------------	---

THÔNG TIN THUỐC VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN NẶNG DO MRSA (HƯỚNG DẪN ĐỒNG THUẬN CẬP NHẬT NĂM 2020).....	9
THÔNG TIN LIÊN QUAN ĐẾN TÍNH AN TOÀN CỦA CÁC KHÁNG SINH NHÓM QUINOLON VÀ FLUOROQUINOLON	15
MỘT SỐ LOẠI DỊCH TRUYỀN SỬ DỤNG TRONG LIỆU PHÁP TRUYỀN DỊCH TĨNH MẠCH....	17
HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC HỢP LÝ.....	29

Biên soạn và trình bày: DS. Phạm Thị Thảo

Phê duyệt nội dung: Phó Trưởng khoa Dược Phan Thị Thanh Thìn, Phó Giám đốc Bệnh viện Từ Thị Mai Linh

Nhóm Aminoglycoside

Gia tăng nguy cơ độc tính trên thính giác

Vương quốc Anh: MHRA thông báo việc sử dụng aminoglycoside có thể dẫn đến các trường hợp độc tính trên thính giác hiếm xảy ra ở bệnh nhân bị đột biến ty thể.

Aminoglycoside là kháng sinh phổ rộng, bao gồm gentamicin, amikacin, tobramycin và neomycin. Aminoglycoside có cửa sổ điều trị hẹp và việc sử dụng có thể gây độc tính, bao gồm độc tính trên thận và thính giác. Ảnh hưởng trầm trọng hơn ở những bệnh nhân suy gan hoặc thận.

Năm 2020, MHRA đã chỉ đạo một khảo sát mức độ an toàn và nhận thấy nhiều nghiên cứu cứu dịch tễ học đã được công bố chỉ ra sự gia tăng nguy cơ điếc ở bệnh nhân bị đột biến ty thể được cho dùng aminoglycoside. Bằng chứng từ các nghiên cứu cứu dịch tễ học then chốt được ủng hộ bởi một cơ chế sinh học đáng tin cậy khi mà ribosome ty thể bị đột biến gần như tương đồng với ribosome vi khuẩn, cung cấp vị trí gắn aminoglycoside.

Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên đánh giá sự cần thiết của việc kiểm tra gen đặc biệt ở những người cần điều trị định kỳ hoặc lâu dài với aminoglycoside, nhưng không nên trì hoãn trong trường hợp cần điều trị khẩn cấp theo chỉ dẫn. Khi quyết định kê đơn ở bệnh nhân có đột biến nhạy cảm, các phương án thay thế sẵn có nên được xem xét so với việc điều trị bằng aminoglycoside.

Hơn nữa, để giảm thiểu nguy cơ các biến cố bất lợi bao gồm độc tính trên thính giác, việc giám sát liên tục chức năng thận và thính giác được khuyến cáo ở tất cả bệnh

nhân. Bệnh nhân đã xác định bị đột biến ty thể hoặc tiền sử gia đình liên quan đến độc tính trên thính giác cần báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng aminoglycoside.

Tham khảo: Cập nhật an toàn thuốc, MHRA, ngày 7 tháng 1 năm 2021.

Erythromycin

Nguy cơ hẹp phì đại môn vị bẩm sinh (cập nhật)

Vương quốc Anh: MHRA thông báo mức độ của nguy cơ hẹp phì đại môn vị bẩm sinh sau phơi nhiễm erythromycin ở trẻ sơ sinh đã được phản ánh trong tờ thông tin sản phẩm.

Erythromycin là một kháng sinh macrolide, hoạt tính chống lại cầu khuẩn gram dương và trực khuẩn gram dương, một số cầu khuẩn gram âm và trực khuẩn gram âm. Thuốc được sử dụng rộng rãi để điều trị nhiễm khuẩn vùng ngực như viêm phổi, các vấn đề về da và các bệnh lây qua đường tình dục.

Một khảo sát ở châu Âu gần đây về dữ liệu an toàn đã đánh giá các nghiên cứu khoa học đã được công bố, ủng hộ mối liên hệ giữa việc phơi nhiễm erythromycin ở trẻ sơ sinh và nguy cơ hẹp phì đại môn vị bẩm sinh.

Mặc dù nguy cơ này đã được bao gồm trong bản tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) của erythromycin, cuộc khảo sát đã khuyến cáo nên bổ sung thông tin về mức độ gia tăng nguy cơ.

Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên thông báo cho các bậc phụ huynh để lấy lời

khuyến từ bác sĩ của họ nếu việc nôn mửa hoặc dễ bị kích thích khi ăn xảy ra ở trẻ sơ sinh trong thời gian điều trị với erythromycin.

Tham khảo: Cập nhật an toàn thuốc, MHRA, ngày 17 tháng 12 năm 2020.

Nhóm Fluoroquinolone (đường toàn thân và dạng hít)

Nguy cơ hở van tim

Vương quốc Anh: MHRA thông báo nguy cơ hở van tim đã được bổ sung vào thông tin sản phẩm của nhóm fluoroquinolone.

Nhóm fluoroquinolone (như ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin và ofloxacin) là các kháng sinh được sử dụng trong nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng.

Nhóm fluoroquinolone trước đây đã có liên quan đến sự gia tăng nhỏ nguy cơ phình động mạch chủ và phẫu thuật động

mạch chủ, tác dụng bất lợi nghiêm trọng trên cơ xương khớp và hệ thần kinh.

Một khảo sát ở châu Âu gần đây đã xem xét dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học và không thuộc lâm sàng chỉ ra một sự gia tăng nguy cơ hở van tim sau khi sử dụng fluoroquinolone.

Fluoroquinolone chỉ nên được dùng sau khi đã đánh giá lợi ích – nguy cơ một cách thận trọng và đã xem xét các phương án điều trị khác trên bệnh nhân có nguy cơ như những người mắc bệnh về van tim bẩm sinh và người được chẩn đoán mắc bệnh về mô liên kết.

Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe cũng nên khuyến bệnh nhân đến cơ sở y tế ngay lập tức nếu có khởi phát nhanh triệu chứng khó thở, sưng mắt cá chân, chân hoặc bụng và mới khởi phát triệu chứng tim đập nhanh.

Tham khảo: Cập nhật an toàn thuốc, MHRA, ngày 17 tháng 12 năm 2020.



Thuốc ức chế bơm proton (PPI)**Nguy cơ hen suyễn ở trẻ**

(Yun-Han Wang, MSc, BPharm; Viktor Wintzell, MSc; Jonas F. Ludvigsson, MD, PhD; et al)

Nguồn: JAMA Pediatrics, <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2776162>

Tóm tắt

Việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPIs) ở trẻ em đang có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây, đồng thời dấy lên mối lo ngại rằng những thuốc này có thể làm tăng nguy cơ hen suyễn. Sử dụng PPI trong nhi khoa có liên quan đến tăng nguy cơ hen suyễn hay không vẫn chưa được biết rõ.

Nghiên cứu đoàn hệ (hay còn gọi là thuần tập) toàn quốc thu thập dữ liệu đăng ký tại Thụy Điển từ ngày 01 tháng 01 năm 2007 đến ngày 31 tháng 12 năm 2016. Trẻ em và trẻ vị thành niên từ 17 tuổi trở xuống được ghép cặp so sánh tương ứng theo tuổi và điểm xu hướng chia thành 80870 cặp bao gồm những trẻ bắt đầu sử dụng PPI và những trẻ không sử dụng PPI. Dữ liệu được phân tích từ ngày 01 tháng 02 đến ngày 01 tháng 09 năm 2020.

Phân tích chủ yếu đánh giá nguy cơ xảy ra hen suyễn với quá trình theo dõi trung bình lên đến 3.0 năm (độ trải giữa 2.1-3.0). Phương pháp Cox hồi quy (Cox proportional hazards regression) được sử dụng để ước lượng tỉ lệ rủi ro (Hazard ratios - HRs).

Kết quả

Trong số 80870 cặp (63.0% nữ, độ tuổi trung bình 12.9 [độ lệch chuẩn SD 4.8]), những trẻ bắt đầu sử dụng PPI có tỉ lệ mắc phải hen suyễn cao hơn (21.8 biến cố/1000

người/năm) so với nhóm không bắt đầu sử dụng (14.0 biến cố/1000 người/năm) với HR là 1.57 (khoảng tin cậy 95%, 1.49-1.64). Nguy cơ hen tăng đáng kể qua tất cả các nhóm tuổi và cao nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ mới biết đi với HR là 1.83 (khoảng tin cậy 95%, 1.65-2.03) trong nhóm nhỏ hơn 6 tháng và HR là 1.91 (khoảng tin cậy 95%, 1.65-2.22) trong nhóm từ 6 tháng đến dưới 2 tuổi. Các chỉ số HR cho từng PPI riêng lẻ là 1.64 (khoảng tin cậy 95%, 1.50-1.79) đối với esomeprazole, 1.49 (khoảng tin cậy 95%, 1.25-1.78) đối với lansoprazole, 1.43 (khoảng tin cậy 95%, 1.35-1.51) đối với omeprazole, và 2.33 (khoảng tin cậy 95%, 1.30-4.18) đối với pantoprazole. Phân tích thời điểm khởi phát hen sau khi bắt đầu dùng PPI, các chỉ số HR là 1.62 (khoảng tin cậy 95%, 1.42-1.85) từ 0 đến 90 ngày, 1.73 (khoảng tin cậy 95%, 1.52-1.98) từ 91 đến 180 ngày, và 1.53 (khoảng tin cậy 95%, 1.45-1.62) từ 181 ngày đến khi ngừng theo dõi. Mối liên quan được khẳng định qua tất cả các phân tích độ nhạy, bao gồm phương pháp so sánh điểm xu hướng đa chiều (HR 1.48; khoảng tin cậy 95%, 1.41-1.55).

Kết luận

Nghiên cứu chỉ ra việc khởi đầu điều trị với PPI có liên quan đến gia tăng nguy cơ hen suyễn ở trẻ. PPI nên được kê đơn ở trẻ chỉ khi có chỉ định rõ ràng, cân nhắc lợi ích và nguy cơ.

Opioid

Nguy cơ tử vong ở trẻ sơ sinh liên quan đến phơi nhiễm opioid trước sinh

(JoAnna K. Leyenaar, MD, PhD, MPH; Andrew P. Schaefer, PhD; Jared R. Wasserman, MS; et al)

Nguồn: JAMA Pediatrics, <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2778433>

Tóm tắt

Hiểu biết về hậu quả liên quan đến sức khỏe ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm opioid vẫn còn hạn chế, đặc biệt ở những đối tượng không được chẩn đoán hội chứng cai opioid ở trẻ sơ sinh (neonatal opioid withdrawal syndrome - NOWS).

Mục đích của nghiên cứu là mô tả tỉ lệ tử vong trong số trẻ sơ sinh phơi nhiễm opioid và xác định các nguy cơ tử vong khác ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm opioid có hoặc không được chẩn đoán NOWS với trẻ sơ sinh không phơi nhiễm opioid.

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu với các cặp bà mẹ - trẻ sơ sinh đã được thực hiện, liên hệ yêu cầu chăm sóc y tế với hồ sơ sinh tử của các ca đẻ từ ngày 1 tháng 1 năm 2010 đến ngày 31 tháng 12 năm 2014, và theo dõi đến khi trẻ được một tuổi (năm 2015). Các cặp mẹ và bé bao gồm trẻ được sinh ở Texas từ 22 đến 43 tuần thai kỳ với bà mẹ từ 15 đến 44 tuổi được trợ cấp bởi chương trình bảo hiểm của Texas. Phân tích dữ liệu được thực hiện từ tháng 5 năm 2019 đến tháng 10 năm 2020.

Tiếp cận chủ yếu là phơi nhiễm opioid trước sinh, với trẻ sơ sinh được phân tầng bởi có hay không có chẩn đoán NOWS trong thời gian sinh nội trú.

Nguy cơ tử vong ở trẻ sơ sinh (tử vong dưới 365 ngày tuổi) được đánh giá bởi phương pháp ước tính Kaplan – Meier và kiểm định log – rank. Một chuỗi các mô hình hồi quy Logistic được đánh giá để xác định mối liên quan giữa phơi nhiễm opioid

trước sinh và tử vong, điều chỉnh theo các đặc điểm của mẹ và bé và tập hợp những trẻ có cùng mẹ để giải thích độ tin cậy của thống kê do mẹ sinh nhiều lần trong suốt thời gian nghiên cứu.

Kết quả

Trong số 1129032 cặp mẹ và bé, có 7207 trường hợp phơi nhiễm opioid trước sinh, bao gồm 4238 trường hợp được chẩn đoán NOWS (cân nặng trung bình 2851 g, độ lệch chuẩn [SD] 624) và 2969 trường hợp không được chẩn đoán NOWS (cân nặng trung bình 2971 g, SD 639). Tỉ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh là 20/1000 ca sinh đối với trẻ phơi nhiễm opioid không được chẩn đoán NOWS, 11/1000 ca sinh đối với trẻ được chẩn đoán NOWS, và 6/1000 ca sinh ở nhóm đối chiếu ($P < 0.001$). Sau khi điều chỉnh theo các đặc điểm của mẹ và bé, tỉ lệ tử vong ở nhóm được chẩn đoán NOWS không có khác biệt đáng kể với quần thể tham chiếu (tỉ số odds 0.82; khoảng tin cậy CI 95%, 0.58-1.14). Ngược lại, tỉ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm opioid không được chẩn đoán NOWS là 72% lớn hơn quần thể tham chiếu (tỉ số odds 1.72; CI 95%, 1.25-2.37).

Kết luận

Nghiên cứu chỉ ra có sự gia tăng nguy cơ tử vong ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm opioid, việc điều trị và hỗ trợ cho các bé được chẩn đoán NOWS có thể giúp ích. Các can thiệp hỗ trợ những cặp mẹ và bé phơi nhiễm opioid được đảm bảo bất kể mức độ nghiêm trọng của hội chứng cai ở trẻ sơ sinh.

Corticosteroid

Mối liên quan giữa corticosteroid đường uống ngắn ngày với các biến cố bất lợi nghiêm trọng trên trẻ em

(Tsung-Chieh Yao, MD, PhD; Jiu-Yao Wang, MD, DPhil; Sheng-Mao Chang, PhD; et al)

Nguồn: JAMA Pediatrics, <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2778775>

Tóm tắt

Những ảnh hưởng bất lợi từ việc sử dụng corticosteroid đường uống kéo dài đã được biết đến, tuy nhiên, theo tìm hiểu của chúng tôi, chỉ có vài nghiên cứu về nguy cơ khi sử dụng corticosteroid ngắn ngày, đặc biệt là ở trẻ em.

Mục đích của nghiên cứu là xác định mối liên quan giữa corticosteroid ngắn ngày và các biến cố bất lợi nghiêm trọng, bao gồm xuất huyết tiêu hóa, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, và tăng nhãn áp ở trẻ em.

Nghiên cứu đoàn hệ sử dụng dữ liệu từ cơ sở dữ liệu nghiên cứu bảo hiểm y tế quốc gia ở Đài Loan từ ngày 1 tháng 1 năm 2013 đến ngày 31 tháng 12 năm 2017, trên đối tượng trẻ em dưới 18 tuổi và thiết kế nghiên cứu hàng loạt các ca bệnh tự kiểm soát (self-controlled case series). Dữ liệu được phân tích từ ngày 1 tháng 1 đến ngày 30 tháng 7 năm 2020.

Sử dụng corticosteroid đường uống ngắn ngày được định nghĩa là ≤ 14 ngày.

Tỉ lệ mắc phải được xác định với 4 biến cố bất lợi nghiêm trọng (xuất huyết tiêu hóa, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi và tăng nhãn áp) ở đối tượng trẻ em có hoặc không sử dụng corticosteroid ngắn ngày. Mô hình hồi quy Poisson tác động cố định có điều kiện (conditional fixed-effect Poisson regression) được sử dụng để đánh giá tỉ lệ mắc phải (incidence rate ratios - IRRs) của các biến cố bất lợi nghiêm trọng

trong vòng 5 đến 30 ngày sau khởi trị với corticosteroid ngắn ngày.

Kết quả

Trong số 4542623 trẻ, có 23% (1064587; 544268 nam [51.1%]; độ tuổi trung bình 9.7 [độ lệch chuẩn SD 5.8]) đã được kê đơn một đợt corticosteroid ngắn ngày đơn độc. Chỉ định phổ biến nhất là nhiễm trùng đường hô hấp cấp và các bệnh dị ứng. Tỉ lệ mắc phải mỗi 1000 người/năm chênh lệch giữa trẻ dùng một đợt corticosteroid ngắn ngày đơn độc và trẻ không được kê đơn corticosteroid là 0.06 (Khoảng tin cậy CI 95%, 0.55-0.64) đối với xuất huyết tiêu hóa, 0.03 (CI 95%, 0.02-0.05) đối với nhiễm khuẩn huyết, 9.35 (CI 95%, 9.19-9.51) đối với viêm phổi, và 0.01 (CI 95%, 0.01-0.03) đối với tăng nhãn áp. Chỉ số IRR trong vòng 5 đến 30 ngày sau khởi trị corticosteroid ngắn ngày là 1.41 (CI 95%, 1.27-1.57) đối với xuất huyết tiêu hóa, 2.02 (CI 95%, 1.55-2.64) đối với nhiễm khuẩn huyết, 2.19 (CI 95%, 2.13-2.25) đối với viêm phổi, và 0.98 (CI 95%, 0.85-1.06) đối với tăng nhãn áp.

Kết luận

Nghiên cứu gợi ý rằng với một đợt điều trị corticosteroid ngắn ngày, được kê đơn phổ biến ở trẻ mắc bệnh đường hô hấp và dị ứng, có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, nhiễm khuẩn huyết, và viêm phổi gấp 1.4 đến 2.2 lần trong vòng một tháng đầu sau khi khởi trị với corticosteroid và giảm dần trong suốt 31 đến 90 ngày sau đó.

CHƯƠNG TRÌNH QUẢN LÝ SỬ DỤNG KHÁNG SINH TẠI BỆNH VIỆN THEO QUYẾT ĐỊNH 5631/QĐ-BYT

Ngày 31/12/2020, Bộ y tế ban hành Quyết định 5631/QĐ-BYT về Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện thay thế Quyết định 772 ban hành ngày 04/03/2016 với một số đổi mới và cập nhật để phù hợp với thực tiễn áp dụng tại các bệnh viện.

Theo Quyết định mới ban hành, nội dung thực hiện trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh bao gồm 6 nhiệm vụ cốt lõi:

- Thành lập Ban quản lý sử dụng kháng sinh của bệnh viện.
- Xây dựng các quy định về sử dụng kháng sinh tại bệnh viện.
- Giám sát sử dụng kháng sinh và giám sát đề kháng kháng sinh tại bệnh viện.
- Triển khai các can thiệp nâng cao chất lượng sử dụng kháng sinh trong bệnh viện.
- Đào tạo, tập huấn cho nhân viên y tế trong bệnh viện.
- Đánh giá thực hiện, báo cáo và phản hồi thông tin.

Các nội dung chi tiết trong Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện ban hành kèm theo Quyết định 5631/QĐ-BYT đã được khoa Dược tiến hành thông tin đến Ban lãnh đạo bệnh viện và các khoa phòng liên quan.

Căn cứ vào hướng dẫn phân tuyến hoạt động quản lý sử dụng kháng sinh, bước đầu triển khai thực hiện một số nội dung theo yêu cầu, bao gồm xây dựng Danh mục kháng sinh cần ưu tiên quản lý - Nhóm 1 và kháng sinh cần theo dõi, giám sát sử dụng - Nhóm 2. Áp dụng mẫu phiếu yêu cầu sử dụng kháng sinh cần ưu tiên quản lý theo Quyết định mới và thực hiện việc kê đơn, duyệt, cấp phát theo quy trình đã đề ra. Xây dựng Hướng dẫn sử dụng các kháng sinh ưu tiên quản lý - Nhóm 1, bao gồm Vancomycin, Meropenem, Imipenem - Cilastatin.

Tiếp tục triển khai các nhiệm vụ theo Hướng dẫn quản lý sử dụng kháng sinh trong thời gian tới, đảm bảo các mục tiêu của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh:

- Nâng cao hiệu quả điều trị bệnh nhiễm trùng
- Đảm bảo an toàn, giảm thiểu các biến cố bất lợi cho người bệnh
- Giảm khả năng xuất hiện đề kháng của vi sinh vật gây bệnh
- Giảm chi phí nhưng không ảnh hưởng tới chất lượng điều trị
- Thúc đẩy chính sách sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn

GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN NẶNG DO MRSA (HƯỚNG DẪN ĐỒNG THUẬN CẬP NHẬT NĂM 2020)

Năm 2009, Hướng dẫn đồng thuận trong theo dõi điều trị của vancomycin cho bệnh nhân người lớn tại Hoa Kỳ đã được ban hành lần đầu tiên dưới sự phối hợp của Hiệp hội Dược sĩ Y tế Hoa Kỳ (ASHP), Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) và Hiệp hội Dược sĩ về các bệnh truyền nhiễm (SIDP). Trong đó, các khuyến cáo chính bao gồm loại bỏ việc theo dõi nồng độ đỉnh trong huyết thanh, xác định (AUC_{24h}/MIC) là ≥ 400 là yếu tố dự đoán PK/PD chính của vancomycin; và nồng độ đáy mục tiêu của vancomycin trong huyết thanh từ 15 đến 20 mg/L có thể thay thế cho AUC/MIC tối ưu nếu $MIC \leq 1$ mg/L ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Hướng dẫn cũng khuyến cáo mức liều vancomycin và liều nạp cho nhiễm trùng nặng ở bệnh nhân nặng dựa trên trọng lượng cơ thể thực tế. Tuy nhiên, Hướng dẫn năm 2009 vẫn tồn tại một số vấn đề chưa rõ ràng do dữ liệu còn hạn chế, bao gồm mức liều và quy trình theo dõi nồng độ trên bệnh nhi, theo dõi và hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân béo phì và bệnh nhân suy thận, bao gồm cả bệnh nhân lọc máu; khuyến cáo về sử dụng vancomycin liên tục hay ngắt quãng hay dữ liệu an toàn về việc dùng vancomycin không quá 3g mỗi ngày. Mới đây, Bản đồng thuận sửa đổi năm 2020 đã được công bố trên cơ sở cập nhật, đánh giá các dữ liệu khoa học hiện có và các tranh cãi liên quan đến việc sử dụng vancomycin và theo dõi nồng độ thuốc trên bệnh nhân nhiễm MRSA nặng (bao gồm nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, viêm phổi, viêm tủy xương và viêm màng não).

Một số điểm thay đổi quan trọng trong hướng dẫn năm 2020 so với năm 2009:

- Việc theo dõi nồng độ đáy vancomycin với đích 15 đến 20 mg/L không còn được khuyến cáo do không còn đủ bằng chứng cũng như dựa trên dữ liệu hiệu quả - độc tính trên thận ở bệnh nhân bị nhiễm trùng nghiêm trọng do MRSA. Thay vào đó, cần hiệu chỉnh liều dựa trên AUC/MIC mục tiêu từ 400 mg.h/L đến 600mg.h/L.
- Truyền tĩnh mạch liên tục (CI) có thể được sử dụng thay thế khi chế độ truyền ngắt quãng (II) không thể đạt được mục tiêu AUC (B-II) với các ưu điểm về thời gian lấy mẫu, hiệu chỉnh liều thông qua tốc độ truyền. Dựa trên dữ liệu hiện có, trên bệnh nhân nặng có thể cân nhắc liều nạp từ 15 đến 20 mg/kg, sau đó là liều duy trì hàng ngày từ 30 đến 40 mg/kg (tối đa 60 mg/kg) để đạt nồng độ đích ở trạng thái ổn định từ 20 đến 25 mg/L (B-II).
- Để nhanh chóng đạt được nồng độ mục tiêu ở bệnh nhân nặng có nghi ngờ hoặc xác định nhiễm trùng MRSA nặng, có thể cân nhắc dùng liều nạp từ 20 đến 35 mg/kg vancomycin truyền ngắt quãng (B-II), không vượt quá 3000 mg.
- Ngoài ra, khuyến cáo mới đã có thêm các khuyến cáo trên các đối tượng bệnh nhân đặc biệt: bệnh nhân nhi, bệnh nhân béo phì và bệnh nhân bệnh thận và bệnh nhân sử dụng liệu pháp thay thế thận.

Đối với bệnh nhân người lớn và trẻ em:

1. Ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác định nhiễm trùng MRSA nghiêm trọng, cần đạt mục tiêu AUC/MIC_{BMD} là 400 đến 600 (với giả định MIC_{BMD} vancomycin là 1 mg/L) để đạt được hiệu quả lâm sàng trong khi vẫn đảm bảo an toàn cho bệnh nhân (A-II). Mức liều từ 15 đến 20 mg/kg (dựa trên trọng lượng cơ thể thực tế) được sử dụng mỗi 8 đến 12 giờ truyền tĩnh mạch gián đoạn được khuyến cáo cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường với giả định MIC_{BMD} vancomycin là 1 mg/L (A-II). Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, mức liều này có thể không đạt được mục tiêu AUC/MIC mong muốn khi MIC vancomycin là 2 mg/L.

2. Do khoảng AUC để đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu độc tính trên thận của vancomycin là khá hẹp, cách chính xác và tối ưu nhất để hiệu chỉnh liều vancomycin là thông qua giám sát AUC (A-II). Có thể thực hiện việc này bằng 1 trong 2 cách:

a. Thu thập 2 nồng độ, gồm nồng độ đỉnh [C_{max}] ở trạng thái gần ổn định, sau pha phân bố ở thời điểm sau truyền 1-2 h và nồng độ đáy [C_{min}] vào cuối khoảng cách đưa thuốc (ngay trước khi bắt đầu truyền liều tiếp theo), tuy không bắt buộc nhưng tốt nhất là nên lấy 2 nồng độ này trong cùng một liều (nếu có thể) và sử dụng các phương trình PK bậc một để ước tính AUC (A-II).

b. Cách tiếp cận tốt hơn để giám sát AUC là sử dụng các phần mềm ước tính theo phương pháp Bayesian, trong đó áp dụng một mô hình dược động học vancomycin đã được xây dựng trước đó làm mô hình Bayesian ban đầu, để tối ưu hóa sử dụng vancomycin dựa trên việc thu thập 1 hoặc 2 nồng độ vancomycin, với ít nhất 1 nồng độ đáy. Nên lấy 2 mẫu PK (1 đến 2 giờ sau khi kết thúc truyền và cuối khoảng cách đưa thuốc) để ước tính AUC theo phương pháp Bayesian (A-II). Chỉ sử dụng nồng độ đáy cũng có thể ước tính AUC theo phương pháp Bayesian ở một số bệnh nhân nhưng vẫn chưa đủ dữ liệu để đánh giá tính khả thi của phương pháp này (B-II).

3. Khi chuyển sang theo dõi AUC/MIC cho bệnh nhân nghi ngờ hoặc ghi nhận nhiễm trùng nghiêm trọng do MRSA, các bác sĩ lâm sàng nên xác định giá trị AUC mục tiêu một cách thận trọng do giả định MIC_{BMD} của Vancomycin chỉ là từ 1 mg/L trở xuống trong hầu hết trường hợp. Do tầm quan trọng của việc điều trị sớm và phù hợp, cần đạt được đích AUC vancomycin sớm, tốt nhất là trong vòng 24 đến 48 giờ đầu (A-II). Do đó, việc sử dụng phương pháp Bayesian để theo dõi AUC có thể mang lại ưu thế trong những trường hợp này do không yêu cầu lấy mẫu nồng độ vancomycin trong huyết thanh ở trạng thái ổn định để đánh giá sớm mục tiêu AUC đạt được.

4. Theo dõi nồng độ đáy vancomycin với mục tiêu 15 đến 20 mg/L không còn được khuyến cáo dựa trên các dữ liệu về hiệu quả và độc tính trên thận ở bệnh nhân mắc nhiễm trùng nặng do MRSA (A-II). Hiện chưa đủ bằng chứng để đưa ra khuyến cáo về việc nên sử dụng nồng độ đáy hay AUC trong giám sát nồng độ vancomycin ở những bệnh nhân nhiễm MRSA không xâm lấn hoặc nhiễm trùng khác.

5. Theo dõi nồng độ vancomycin được khuyến cáo ở bệnh nhân nhiễm MRSA nặng nhằm duy trì mức AUC mục tiêu (giả định MIC_{BMD} là 1 mg/L trừ khi đã xác định mức MIC lớn hoặc nhỏ hơn 1 mg/L). Ngoại trừ các trường hợp nhiễm MRSA, việc theo dõi vancomycin cũng được khuyến cáo cho bệnh nhân có nguy cơ cao gặp độc tính trên thận (ví dụ, bệnh nặng đang dùng đồng thời các thuốc có độc tính trên thận), bệnh nhân có chức năng thận không ổn định (suy thận hoặc tăng thanh thải thận), bệnh nhân sử dụng vancomycin kéo dài (trên 3 đến 5 ngày). Tần suất theo dõi cần dựa trên đánh giá lâm sàng; và nên theo dõi thường xuyên hoặc hàng ngày đối với bệnh nhân huyết động không ổn định (ví dụ, những người mắc bệnh thận giai đoạn cuối), theo dõi mỗi tuần một lần đối với bệnh nhân huyết động ổn định (B-II).

6. Dựa trên dữ liệu về độ nhạy cảm với vancomycin tại Hoa Kỳ, trong hầu hết các trường hợp dùng liều theo kinh nghiệm, MIC vancomycin nên được giả định là 1 mg/L. Khi $MIC_{BMD} > 1$ mg/L, xác suất đạt được mục tiêu $AUC/MIC \geq 400$ là thấp hơn khi sử dụng liều thông thường; trong khi đó liều cao hơn có thể có nguy cơ độc tính không cần thiết, và quyết định thay đổi phác đồ nên dựa trên đánh giá lâm sàng. Ngoài ra, khi $MIC_{BMD} < 1$ mg/L, không khuyến cáo giảm liều để đạt được mục tiêu AUC/MIC . Cần lưu ý các hạn chế trong phương pháp xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn tự động, bao gồm sự thiếu chính xác và thiên lệch kết quả MIC do phương pháp sử dụng (B-II).

7. Dược động học của vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục (CI) cho thấy chế độ truyền liên tục có thể được sử dụng thay thế khi chế độ truyền ngắt quãng (II) không thể đạt được AUC mục tiêu (B-II). Dựa trên dữ liệu hiện có, có thể cân nhắc mức liều nạp từ 15 đến 20 mg/kg, sau đó là liều duy trì hàng ngày từ 30 đến 40 mg/kg (tối đa 60 mg/kg) để đạt được nồng độ đích ở trạng thái ổn định từ 20 đến 25 mg/L trên bệnh nhân nặng (B-II). AUC_{24} có thể được tính đơn giản bằng cách nhân nồng độ ở trạng thái ổn định (khoảng nồng độ mong muốn từ 20 đến 25 mg/L trong toàn bộ khoảng thời gian dùng thuốc) với hệ số 24. Khả năng đạt đích có thể dễ hơn do có thể lấy mẫu ở thời điểm bất kỳ và có thể chỉnh liều bằng cách thay đổi tốc độ truyền, đây là lợi thế của chế độ truyền liên tục trên bệnh nhân nặng (B-II).

8. Nhìn chung, nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận khi sử dụng chế độ truyền liên tục là tương đương hoặc thấp hơn so với truyền ngắt quãng ở nồng độ mục tiêu ở trạng thái ổn định từ 15 đến 25 mg/L trong truyền liên tục và nồng độ đáy từ 10 đến 20 mg/L trong truyền ngắt quãng (B-II). Cần thêm nghiên cứu xác định để so sánh mức độ phơi nhiễm với thuốc dựa trên xác định AUC 24h và các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận, như dùng đồng thời cùng các thuốc có độc tính thận, thuốc lợi tiểu và/hoặc điều trị thuốc vận mạch ở bệnh nhân dùng vancomycin truyền liên tục so với truyền ngắt quãng.

9. Do tương kỵ của vancomycin với các thuốc thường được phối hợp trong môi trường ICU, cần sử dụng các bộ dây truyền riêng biệt hoặc đặt catheter nhiều nòng khi sử dụng vancomycin truyền liên tục (A-III).

Liều nạp

10. Để nhanh chóng đạt được nồng độ mục tiêu ở bệnh nhân nặng có nghi ngờ hoặc xác định nhiễm trùng MRSA nghiêm trọng, có thể cân nhắc dùng liều nạp từ 20 đến 35 mg/kg vancomycin truyền ngắt quãng (B-II).

11. Liều nạp nên dựa trên trọng lượng cơ thể thực tế và không vượt quá 3.000 mg (tham khảo phần Liều cho bệnh nhân Béo phì). Nên triển khai chế độ theo dõi nồng độ điều trị vancomycin một cách tích cực và sớm ở bệnh nhân béo phì (B-II).

Liều cho bệnh nhân béo phì

12. Trong trường hợp bệnh nhân là người lớn béo phì bị nhiễm trùng nặng, có thể sử dụng mức liều nạp vancomycin từ 20 đến 25 mg/kg theo trọng lượng cơ thể thực tế, tối đa 3.000 mg (B-II). Liều duy trì ban đầu của vancomycin có thể được tính bằng cách sử dụng độ thanh thải vancomycin và AUC mục tiêu ước tính từ mô hình dược động học quần thể ở bệnh nhân béo phì. Liều duy trì theo kinh nghiệm cho hầu hết bệnh nhân béo phì thường không vượt quá 4.500 mg/ngày, tùy thuộc vào chức năng thận của bệnh nhân (B-II). Nên theo dõi sớm và thường xuyên giá trị AUC để hiệu chỉnh liều, đặc biệt khi liều kinh nghiệm vượt quá 4.000 mg/ngày (A-II). Khuyến cáo cần đo nồng độ đỉnh và đáy để ước tính chính xác AUC vancomycin và tối ưu hóa liều duy trì ở bệnh nhân béo phì cùng với việc tuân thủ khuyến cáo tại mục 2 và 5 cho bệnh nhân người lớn.

Bệnh thận và liệu pháp thay thế thận

13. Các bảng dưới đây tóm tắt khuyến cáo mức liều nạp và liều duy trì vancomycin cho bệnh nhân có lọc máu ngắt quãng, có cân nhắc đến tính thấm của quả lọc và thuốc được truyền trong khi lọc máu hay sau khi đã kết thúc lọc máu (B-II).

Thời điểm và tính thấm của quả lọc	Liều vancomycin, mg/kg
Sau khi lọc máu kết thúc	
Tính thấm thấp	Liều nạp: 25 Liều duy trì: 7,5 ^b
Tính thấm cao	Liều nạp: 25 Liều duy trì: 10 ^b
Trong khi lọc máu	
Tính thấm thấp	Liều nạp: 30 Liều duy trì: 7,5-10 ^b
Tính thấm cao	Liều nạp: 35 Liều duy trì: 10-15 ^b
^b Chế độ liều 3 lần/tuần	

14. Do chưa có dữ liệu về hiệu quả với giá trị AUC < 400 mg.h/L, giám sát dựa trên nồng độ trong huyết thanh trước lọc máu và ngoại suy các giá trị này để ước tính AUC là phương án phù hợp nhất. Duy trì nồng độ trước lọc từ 15 đến 20 mg/L có khả năng đạt được AUC từ 400 đến 600 mg.h/L trong 24 giờ trước đó (C-III). Theo dõi nồng độ trong huyết thanh trước

lọc nên được thực hiện ít nhất một tuần một lần và nên được sử dụng làm căn cứ chỉnh liều sau đó hơn là sử dụng liều dựa trên cân nặng, mặc dù khuyến cáo này là căn cứ ban đầu hữu ích cho đến khi xác định nồng độ thuốc trong huyết thanh (B-II).

Liệu pháp thẩm tách máu hỗn hợp

15. Nên sử dụng liều nạp 20 đến 25 mg/kg trọng lượng cơ thể thực tế, đã ghi nhận các liệu pháp lọc máu hỗn hợp làm thải trừ đáng kể vancomycin (B-III). Không nên trì hoãn liều ban đầu đến khi kết thúc lọc máu. Nên sử dụng liều duy trì 15 mg/kg sau khi thẩm tách máu hỗn hợp kết thúc hoặc trong 60 đến 90 phút cuối của quá trình lọc máu, thực hiện tương tự lọc máu tiêu chuẩn (B-III). Nên giám sát nồng độ thuốc trong máu để định hướng chỉnh liều duy trì.

Lọc máu liên tục (CRRT)

16. Nên sử dụng liều nạp 20 đến 25 mg/kg theo trọng lượng cơ thể thực tế ở những bệnh nhân có CRRT với tốc độ dịch thải thông thường, theo khuyến cáo của KDIGO từ 20 đến 25 mL/kg/giờ (B-II). Liều duy trì ban đầu với CRRT có tốc độ dịch thải từ 20 đến 25 mL/kg/giờ nên là 7,5 đến 10 mg/kg mỗi 12 giờ (B-II). Liều duy trì và khoảng đưa liều nên dựa trên giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh. Nên tiến hành định lượng trong vòng 24 giờ đầu tiên để đảm bảo đạt đích AUC/MIC mục tiêu. Ở những bệnh nhân bị quá tải dịch, có thể giảm liều khi bệnh nhân trở lại bình thường và Vd của thuốc giảm. Việc sử dụng vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục (CI) ở những bệnh nhân có CRRT đang ngày một tăng và phương pháp này có thể được sử dụng thay cho chế độ liều vancomycin ngắt quãng, đặc biệt khi sử dụng CRRT có tốc độ dịch siêu lọc/thẩm tách cao. (B-II).

Bệnh nhân trẻ em

17. Dựa vào mục tiêu AUC là 400 mg.h/L (nhưng có thể lên tới 600 mg.h/L, giả định MIC vancomycin 1 mg/L đối với MRSA) từ dữ liệu quần thể người trưởng thành, liều vancomycin ban đầu khuyến cáo cho trẻ em có chức năng thận bình thường và nghi ngờ nhiễm trùng MRSA nặng (bao gồm viêm phổi, viêm bể thận, viêm tủy xương, nhiễm khuẩn huyết phức tạp và viêm cân mạc hoại tử) là:

- 60 đến 80 mg/kg/ngày, chia liều mỗi 6 giờ, cho trẻ từ 3 tháng đến dưới 12 tuổi
- 60 đến 70 mg/kg/ngày, chia làm mỗi lần 6 đến 8 giờ, cho trẻ ≥12 tuổi (A-II).

Liều tối đa theo kinh nghiệm hàng ngày thường là 3.600 mg ở trẻ em có chức năng thận phù hợp (C-III). Hầu hết trẻ em thường không cần dùng nhiều hơn 3.000 mg/ngày và nên điều chỉnh liều dựa trên nồng độ định lượng được để đạt đích AUC/MIC. Nên theo dõi sớm nồng độ khi liều vượt quá 2.000 đến 3.000 mg/ngày (A-III). Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc và chức năng thận ở những bệnh nhân có độ thanh thải thận kém hoặc tăng thanh thải do các bất thường về chức năng thận có thể hồi phục trong vòng 5 ngày điều trị đầu tiên.

18. Giám sát điều trị vancomycin dựa trên AUC, tốt nhất là theo Bayesian, được đề xuất cho trẻ em ở tất cả các nhóm tuổi, dựa trên những thay đổi về thanh thải vancomycin được ghi nhận từ trẻ sơ sinh đến thanh thiếu niên. Dựa trên dữ liệu hiện có, giám sát Vancomycin ở

trẻ em dựa trên AUC tương tự phương pháp dành cho người lớn, bao gồm việc áp dụng ước tính Bayesian cho 1 nồng độ đáy hoặc phương trình PK bậc một với 2 nồng độ (B-II). Chiến lược chỉnh liều dựa trên AUC tính theo Bayesian có thể là cách tiếp cận tối ưu để cá thể hóa điều trị với vancomycin trong nhi khoa do có thể kết hợp các thông số lứa tuổi, cân nặng và chức năng thận khác nhau. Cần theo dõi cả nồng độ trong huyết thanh của vancomycin và chức năng thận vì độ thanh thải vancomycin và thanh thải creatinin ở trẻ em có thể tương quan chặt với nhau. Hơn nữa, việc theo dõi nồng độ thuốc cũng cần thiết để tích cực chỉnh liều nhằm duy trì mục tiêu AUC và giảm thiểu nguy cơ AKI trong điều trị MRSA.

19. Theo dõi nồng độ thuốc có thể bắt đầu trong vòng 24 đến 48 giờ điều trị bằng vancomycin đối với nhiễm trùng MRSA nặng ở trẻ em, tương tự ở người lớn (B-III). Trì hoãn trong theo dõi nồng độ thuốc cần dựa trên mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng và đánh giá lâm sàng. Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, béo phì (xem Béo phì ở trẻ em) và bệnh nhi đang điều trị đồng thời bằng thuốc gây độc thận. Sau liều ban đầu, hiệu chỉnh liều rất quan trọng đối với những người bị suy thận cấp, nhưng cũng cần tiếp tục điều chỉnh liều (đặc biệt là trong 5 ngày đầu điều trị) cho những bệnh nhân có phục hồi chức năng thận. Có thể cần giảm liều sau đó, đặc biệt đối với những người bị suy thận mãn tính và những người đang điều trị đồng thời bằng thuốc gây độc thận (B-III).

20. Vancomycin có thể được duy trì tối ưu dưới ngưỡng AUC 800 mg.h/L và ngưỡng nồng độ đáy 15 mg/L để giảm thiểu độc tính thận (AKI) (B-II). Độ an toàn của liều vancomycin trên 80 mg/kg/ngày chưa được đánh giá. Tránh dùng liều vancomycin ≥ 100 mg/kg/ngày vì nguy cơ vượt quá các ngưỡng an toàn (B-III).

21. Hiện tại không đủ dữ liệu để đưa ra khuyến cáo cho liều nạp cho trẻ em. Có thể cân nhắc liều nạp từ các nghiên cứu trên người trưởng thành, nhưng cần thêm nghiên cứu để đưa ra liều phù hợp cho các nhóm trẻ em khác nhau từ trẻ sơ sinh đến thanh thiếu niên (C-III).

22. Dữ liệu cho thấy trẻ béo phì có khả năng phơi nhiễm vancomycin có thể cao hơn về mặt thống kê so với trẻ cân nặng bình thường khi liều được tính theo đơn vị mg/kg, nhưng những khác biệt này không đủ ý nghĩa lâm sàng để đề xuất liều vancomycin (mg/kg) kinh nghiệm khác ở trẻ béo phì vào thời điểm này. Tương tự như trẻ em không béo phì, trẻ béo phì <12 tuổi, (B-II).

23. Theo dõi điều trị có thể đặc biệt có ý nghĩa trên trẻ béo phì, cả về đáp ứng điều trị và nguy cơ độc thận. Các khuyến cáo cụ thể để theo dõi điều trị ở trẻ em không béo phì cũng có thể áp dụng cho trẻ béo phì (B-II).

24. Nên dùng liều nạp 20 mg/kg theo tổng trọng lượng cơ thể ở trẻ béo phì (A-III).

25. Liều khuyến cáo để đạt được AUC 400 mg.h/L (giả định MIC là 1 mg/L) ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ đến 3 tháng tuổi là từ 10 đến 20 mg/kg cứ sau 8 đến 48 giờ, tùy thuộc vào tuổi sau kinh chót (postmenstrual age), cân nặng và nồng độ creatinin huyết thanh (A-II). Theo dõi và hiệu chỉnh liều dựa trên AUC mục tiêu (ưu tiên phương pháp ước tính Bayesian), có thể giúp đạt được đích vancomycin điều trị thành công nhiễm trùng MRSA cho tất cả trẻ sơ sinh, bất

kể tuổi thai. Khuyến cáo cụ thể theo dõi nồng độ thuốc dựa trên AUC ở trẻ em cũng nên áp dụng cho trẻ sơ sinh (xem khuyến cáo 18, A-III).

Chú thích

Phân nhóm khuyến cáo và mức độ bằng chứng

Phân nhóm	Định nghĩa
Mức độ mạnh của khuyến cáo	
A	Bằng chứng mạnh ủng hộ một khuyến cáo sử dụng hoặc phản đối sử dụng
B	Bằng chứng trung bình ủng hộ một khuyến cáo sử dụng hoặc phản đối sử dụng
C	Bằng chứng kém ủng hộ khuyến cáo
Chất lượng bằng chứng	
I	Bằng chứng từ một hoặc vài thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng
II	Bằng chứng từ một hoặc vài thử nghiệm lâm sàng được thiết kế tốt, không ngẫu nhiên; từ các nghiên cứu thuần tập hoặc bệnh chứng (tốt nhất là từ hơn một trung tâm); từ nhiều chuỗi thời gian; hoặc từ những kết quả ấn tượng của các thử nghiệm không kiểm soát
III	Bằng chứng từ ý kiến của các tác giả được trọng vọng, dựa trên các thử nghiệm lâm sàng, các nghiên cứu mô tả, hoặc báo cáo của các uỷ ban chuyên môn

Tham khảo

Bản tiếng Anh: <https://academic.oup.com/ajhp/article/77/11/835/5810200#203705678>

Bản tiếng Việt (Trung tâm DI & ADR Quốc gia):

[http://canhgiacduoc.org.vn/SiteData/3/UserFiles/ThongTinYDuoc/TDM%20vancomycin%202020%20\(ASHP,%20IDSA\).pdf](http://canhgiacduoc.org.vn/SiteData/3/UserFiles/ThongTinYDuoc/TDM%20vancomycin%202020%20(ASHP,%20IDSA).pdf)

THÔNG TIN LIÊN QUAN ĐẾN TÍNH AN TOÀN CỦA CÁC KHÁNG SINH NHÓM QUINOLON VÀ FLUOROQUINOLON

Căn cứ công văn số 5785/QLD-ĐK của Cục Quản lý Dược ngày 24/05/2021, cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn của kháng sinh nhóm quinolon và fluoroquinolon như sau:

1. Nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng lên sức khỏe tâm thần

Ngày 10/07/2018, Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (US.FDA) thông báo cần tăng cường các cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng bất lợi lên sức khỏe tâm thần trong thông tin kê đơn của các kháng sinh nhóm fluoroquinolon tác dụng

toàn thân sử dụng theo đường uống hoặc tiêm truyền. Nồng độ đường huyết thấp là nguyên nhân dẫn đến một số vấn đề nghiêm trọng, bao gồm cả hôn mê, đặc biệt ở người cao tuổi và bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng thuốc hoặc insulin. US.FDA yêu cầu thông tin về các tác dụng bất lợi trên cần được thể hiện nổi bật hơn trên nhãn thuốc và nội dung cần nhất quán giữa các thuốc trong nhóm. Quyết định này được đưa ra sau một cuộc rà soát gần đây của US.FDA cho thấy có một loạt báo cáo về hạ đường huyết đe dọa tính mạng, trong đó, một số trường hợp có thêm cả tác dụng bất lợi trên tâm thần khi sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon. Trên thế giới, nguy cơ hạ đường huyết nghiêm trọng và ảnh hưởng sức khỏe tâm thần cũng đã được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Australia (TGA) cảnh báo.

2. Nguy cơ tác dụng bất lợi nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục

Ngày 15/11/2018, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) thông báo kết thúc cuộc rà soát về tác dụng bất lợi nghiêm trọng, gây tàn tật và không hồi phục liên quan đến việc sử dụng kháng sinh quinolon và fluoroquinolon tác dụng toàn thân theo đường uống, tiêm truyền hoặc dạng hít. EMA kết luận ngừng giấy phép lưu hành các kháng sinh quinolon bao gồm cinoxacin, flumequin, acid nalidixic và acid pипemidic do các kháng sinh này chỉ được phê duyệt chỉ định điều trị một số ít loại nhiễm khuẩn mà hiện không còn sử dụng. Với các kháng sinh fluoroquinolon, EMA khẳng định việc sử dụng cũng nên được giới hạn. Theo đó, không sử dụng kháng sinh fluoroquinolon trong các trường hợp:

- Điều trị nhiễm khuẩn có thể cải thiện mà không cần điều trị hoặc các nhiễm khuẩn không nghiêm trọng;
- Điều trị các nhiễm trùng không do vi khuẩn như viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn (mạn tính);
- Dự phòng tiêu chảy khi đi du lịch hoặc nhiễm khuẩn đường niệu dưới tái phát;
- Điều trị các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình nặng trừ khi các kháng sinh được khuyến cáo phổ biến khác không sử dụng được.

Đặc biệt lưu ý tránh sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon ở bệnh nhân có tiền sử gặp tác dụng bất lợi nghiêm trọng với fluoroquinolon hoặc quinolon. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng kháng sinh này ở người cao tuổi, bệnh nhân có bệnh thận, bệnh nhân đã ghép tạng hoặc người được điều trị bằng corticosteroid do các bệnh nhân này có nguy cơ cao bị tổn thương gân. Khuyến cáo của Hội đồng Thuốc sử dụng cho người của EMA (CHMP) đã được gửi đến Ủy ban Châu Âu và Ủy ban Châu Âu đã có quyết định pháp lý cuối cùng áp dụng trên toàn Châu Âu vào tháng 3/2019.

Trước đó, để giảm thiểu nguy cơ xảy ra phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng không hồi phục và gây tàn tật liên quan đến gân, cơ, xương và thần kinh trung ương do sử dụng các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, US.FDA đã thông báo giới hạn sử dụng các thuốc này trong điều trị viêm xoang, viêm phế quản và nhiễm khuẩn đường niệu không phức tạp. Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược cũng đã có Công văn số 5748/QLD-ĐK ngày 27/4/2016 yêu cầu

cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa kháng sinh fluoroquinolon theo khuyến cáo của US.FDA.

3. Nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ

Ngày 20/12/2018, US.FDA cảnh báo tăng nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ ở bệnh nhân điều trị bằng kháng sinh fluoroquinolon tác dụng toàn thân sử dụng theo đường uống hoặc tiêm truyền. US.FDA đã rà soát các báo cáo biến cố bất lợi và 4 nghiên cứu quan sát được công bố chỉ ra nguy cơ phình động mạch chủ và tách thành động mạch chủ tăng liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon.

Nguy cơ nền biến cố phình động mạch chủ được ước tính dao động từ 9 biến cố/100.000 người/năm trong quần thể chung và đến 300 biến cố/100.000 người/năm ở quần thể có nguy cơ cao nhất. Động mạch chủ bị rách hay còn gọi là tách thành động mạch chủ, hoặc đứt phình động mạch chủ có thể dẫn tới xuất huyết nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Do nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nguy cơ nguy cơ đứt và rách thành động mạch chủ tăng trên 2 lần ở những người sử dụng fluoroquinolon, US.FDA xác định vấn đề này cần cảnh báo cho cán bộ y tế và bệnh nhân. Theo đó, không nên sử dụng các kháng sinh fluoroquinolon ở bệnh nhân có nguy cơ cao gặp biến cố bất lợi trên trừ khi không có biện pháp điều trị thay thế.

Các bệnh nhân có nguy cơ cao gặp biến cố này bao gồm: tắc nghẽn hoặc phình động mạch chủ hoặc các mạch máu khác, tăng huyết áp, các rối loạn gen liên quan đến thay đổi mạch máu và người cao tuổi. US.FDA yêu cầu bổ sung cảnh báo về nguy cơ trên vào thông tin sản phẩm và hướng dẫn cho bệnh nhân của tất cả các kháng sinh fluoroquinolon tác dụng toàn thân. Trên thế giới, nguy cơ đứt hoặc rách động mạch chủ cũng đã được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Australia (TGA) và Singapore (HSA) cảnh báo.

MỘT SỐ LOẠI DỊCH TRUYỀN SỬ DỤNG TRONG LIỆU PHÁP TRUYỀN DỊCH TÍNH MẠCH

I. Dịch thay thế huyết tương

Khi thể tích huyết tương bị giảm do mất nước và muối đơn thuần (tiêu chảy, nôn nhiều) thì chỉ cần truyền các loại dung dịch tinh thể là đủ. Nhưng nếu do mất nhiều máu hoặc huyết tương như trong sốc xuất huyết, bỏng nặng, thì phải truyền máu, huyết tương hoặc các dịch thay thế có áp suất keo thẩm thấu cao. Tất cả người bệnh cần được theo dõi sát, sử dụng phối hợp các thông số lâm sàng và test phòng thí nghiệm để xác định các chỉ tiêu điều trị, và liệu pháp truyền dịch cần được xuống thang một cách phù hợp đối với những người bệnh đang hồi phục để tránh quá tải dịch.

Một số khái niệm cần lưu ý:

- **Độ thẩm thấu (Osmolality)** thể hiện nồng độ các chất tan trên mỗi đơn vị thể tích dung dịch (mOsm/L), được sử dụng để mô tả áp suất thẩm thấu của dịch truyền tĩnh mạch; các chất tan này bao gồm tất cả các chất tan hoạt động thẩm thấu (osmotically active solutes), và cả những chất có khả năng đi vào trong tế bào (như glucose, urea).
- **Trương lực (Tonicity)** là khả năng của một dịch ngoại bào tạo ra sự chênh lệch thẩm thấu để nước di chuyển vào trong hoặc ra ngoài khoang dịch nội bào; phản ánh tác động thẩm thấu của các chất tan không dễ dàng đi qua màng tế bào, nói cách khác là chênh lệch áp suất thẩm thấu hữu hiệu; mô tả chuyện gì sẽ xảy ra với sự cân bằng của tế bào khi đặt nó vào một dung dịch nào đó.

Dung dịch	Độ thẩm thấu	Trương lực
Đồng áp suất thẩm thấu	Tương đương với khoang dịch nội bào	Có thể đẳng trương hoặc nhược trương
Áp suất thẩm thấu cao	Cao hơn khoang dịch nội bào	Có thể ưu trương, đẳng trương hoặc nhược trương
Áp suất thẩm thấu thấp	Thấp hơn khoang dịch nội bào	Chỉ có thể nhược trương

Độ thẩm thấu và trương lực của một dung dịch không giống nhau, việc sử dụng các loại dung dịch có trương lực không phù hợp có thể gây mất cân bằng dịch và điện giải đe dọa đến tính mạng.

Độ thẩm thấu của một dịch truyền tĩnh mạch xác định nồng độ của **tất cả** các chất tan, bao gồm các chất vào được trong tế bào (như dextrose).

Trương lực của một dung dịch được xác định bởi các chất tan không vào được trong tế bào, là các chất hoạt động thẩm thấu (như natri, kali).



1. Dung dịch điện giải

1.1. Dung dịch điện giải đẳng trương

	Dung dịch muối đẳng trương (NaCl 0,9%)	Dung dịch Ringer Lactate
Thành phần và độ thẩm thấu	<ul style="list-style-type: none"> • Na⁺ : 154 mEq/L • Cl⁻ : 154 mEq/L • Độ thẩm thấu: 308 mOsm/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Na⁺ : 131 mEq/L • Cl⁻ : 109 mEq/L • K⁺ : 5.4 mEq/L • Ca²⁺ : 3.6 mEq/L (1.8 mmol/L) • Lactate (HCO₃⁻): 28 mEq/L (lactate được chuyển hóa thành HCO₃⁻ tại gan, là tác nhân chống nhiễm toan chủ yếu ở người bị chấn thương hoặc bỏng) • Độ thẩm thấu: 277 mOsm/L
Tác động lên các khoang dịch	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng thể tích dịch ngoại bào • Không thay đổi thể tích dịch nội bào 	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng thể tích dịch ngoại bào • Tăng rất ít thể tích dịch nội bào • Dung dịch cân bằng: tác dụng đệm nhẹ chống lại tình trạng nhiễm toan
Áp dụng trên lâm sàng	<ul style="list-style-type: none"> • Phục hồi thể dịch • Liệu pháp truyền dịch duy trì • Điều trị hạ natri máu giảm thể tích (trường hợp không nghiêm trọng) • Dung môi của các thuốc dùng đường tĩnh mạch 	<ul style="list-style-type: none"> • Phục hồi thể dịch • Liệu pháp truyền dịch duy trì
Nguy cơ	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng clorua máu • Quá tải dịch 	<ul style="list-style-type: none"> • Tích lũy lactate ở người bệnh suy gan • Tăng kali máu • Dung dịch chứa calci • Quá tải dịch

1.2. Dung dịch điện giải ưu trương

Dung dịch natri chloride ưu trương

	NaCl 3%	NaCl 10%
Thành phần và độ thẩm thấu	<ul style="list-style-type: none"> • Na⁺ : 513 mEq/L • Cl⁻ : 513 mEq/L • Độ thẩm thấu: 1027 mOsm/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Na⁺ : 1711 mEq/L • Cl⁻ : 1711 mEq/L • Độ thẩm thấu: 3422 mOsm/L

Tác động lên các khoang dịch	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng thể tích dịch ngoại bào • Giảm thể tích dịch nội bào
Áp dụng trên lâm sàng	<ul style="list-style-type: none"> • Điều trị hạ natri máu (thường dùng trong trường hợp nghiêm trọng) • Điều trị phù não
Nguy cơ	Hội chứng hủy myelin thẩm thấu (Osmotic demyelination syndrome)

Khi truyền dung dịch muối ưu trương, cần phải kiểm soát natri máu thường xuyên để điều chỉnh cho phù hợp. Việc tăng quá nhanh natri máu có thể gây ra hội chứng hủy myelin thẩm thấu.

Dung dịch kali chloride đậm đặc 10%

Thành phần: 1 g kali chloride trong 10 ml nước cất, tương đương 13.4 mmol hoặc 524 mg K^+ .

Sử dụng trong các trường hợp hạ kali huyết và phục hồi sự thiếu hụt kali trong trường hợp rối loạn nặng khi không thể dùng thuốc ở dạng uống.

Một số lưu ý khi sử dụng:

- Dung dịch KCl đậm đặc cần phải pha loãng với một thể tích lớn dung dịch tương hợp (NaCl 0.9%, glucose 5%, glucose 10%, ringer lactate, Hartmann). Nồng độ kali tốt nhất là 40 mmol/l, không vượt quá 80 mmol/l. **Không được tiêm trực tiếp dung dịch đậm đặc vì nguy cơ ngừng tim và tử vong.**
- Sau khi pha loãng, phải truyền tĩnh mạch chậm. Tốc độ truyền không được vượt quá 1 mmol/phút ở người lớn và 0.02 mmol/kg thể trọng/phút đối với trẻ em. Nếu tốc độ truyền vượt quá 0.5 mmol/kg/giờ, thầy thuốc phải ngồi bên cạnh và theo dõi điện tâm đồ liên tục. Trong suốt thời gian dùng ở tốc độ cao, người bệnh cần được theo dõi thường xuyên về lâm sàng và điện tâm đồ. Nếu có rối loạn chức năng thận, đặc biệt là suy thận cấp cần ngừng truyền ngay.

Dung dịch calci chloride tiêm tĩnh mạch

Thành phần: 500mg $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ trong 5ml nước cất, tương đương 3.4 mmol hoặc 136 mg Ca^{2+} .

Sử dụng trong các trường hợp:

- Cần tăng nhanh nồng độ ion calci trong máu như: Co giật do hạ calci huyết ở trẻ sơ sinh, co thắt thanh quản do hạ calci huyết, thiếu năng cận giáp trạng gây tetani, hạ

calci huyết do tái khoáng hóa; sau phẫu thuật cường cận giáp; hạ calci huyết do thiếu vitamin D, nhiễm kiềm. Sau truyền máu khối lượng lớn chứa calci citrat gây giảm Ca^{2+} máu.

- Trường hợp tăng kali huyết, để giảm tác dụng gây ức chế tim, biểu hiện trên điện tâm đồ.
- Trường hợp tăng magesi huyết, calci clorid cũng được sử dụng nhằm mục đích điều trị các tác động gây ức chế hệ thần kinh trung ương khi dùng quá liều magesi sulfat.
- Quá liều do thuốc chẹn calci, ngộ độc do ethylen glycol.
- Bỏ acid hydrofluoric.

Một số lưu ý khi sử dụng:

- Tránh tiêm tĩnh mạch quá nhanh (dưới 1ml/phút), tránh thoát mạch (nếu bị ngấm quanh mạch, phải ngừng ngay tiêm tĩnh mạch, truyền NaCl đẳng trương vào vùng bị ngấm cho loãng đi, chườm nóng tại chỗ).
- Tránh nhiễm toan chuyển hóa (chỉ dùng calci chloride 2-3 ngày, sau đó chuyển sang dùng các muối calci khác).
- Calci chloride kích ứng đường tiêu hóa và gây hoại tử mô, do vậy không được tiêm vào các mô hoặc bắp thịt.
- Chống chỉ định: rung thất trong hồi sức tim, tăng calci máu, sỏi thận, suy thận nặng, người bệnh đang dùng digitalis, epinephrine, u ác tính tiêu xương, calci niệu nặng, loãng xương do bất động.

1.3. Dung dịch Natri bicarbonate (NaHCO_3 1.4%)

Natri bicarbonate giữ vai trò quan trọng trong hệ thống đệm của khoang ngoại bào. Dung dịch Natri bicarbonate có tác dụng kiềm hóa nhanh, hiệu quả khi đường thông khí phổi không bị tổn thương do tác dụng đệm làm tăng giải phóng carbon dioxid.

- Thành phần: Na^+ 167 mmol, HCO_3^- 167 mmol.
- Độ thẩm thấu 333 mOsm/L, pH 7.0 - 8.5.
- Sử dụng trong nhiễm toan chuyển hóa nặng, kiềm hóa nước tiểu trong trường hợp nhiễm độc phenobarbital.
- Nguy cơ nhiễm kiềm chuyển hóa, giảm kali máu, tăng natri máu.
- Không dùng đồng thời với dung dịch chứa ion calci.

2. Dịch keo

Dịch keo chứa các phân tử lớn không dễ dàng di chuyển ra khỏi khoang dịch nội mạch, do đó tạo ra một áp suất keo thẩm thấu, làm tăng thể tích nội mạch hiệu quả hơn so với dung dịch tinh thể. Một số loại dịch keo có nguồn gốc tự nhiên như albumin, huyết tương tươi đông lạnh, hoặc nhân tạo như gelatin, dextran, hydroxyethyl starch. Dịch keo không được sử dụng trong hồi sức thể dịch thường quy.

2.1. Albumin (Human Albumin Baxter 20%/50ml)

Dung dịch albumin người 20% có áp suất keo gấp khoảng 4 lần so với áp suất keo huyết tương, nồng độ natri 100 - 130 mmol/l, được sử dụng để phục hồi và duy trì thể tích máu trong trường hợp giảm thể tích máu và việc sử dụng dung dịch keo chứa albumin là phù hợp.

Một số lưu ý khi sử dụng:

- Nên kiểm tra thể tích tuần hoàn và mức độ thiếu hụt albumin huyết tương để xác định liều dùng phù hợp.
- Sử dụng trực tiếp bằng đường truyền tĩnh mạch hoặc pha loãng trong các dung dịch đẳng trương (NaCl 0.9%, Glucose 5%). Không được pha loãng với nước cất pha tiêm do có thể gây tan huyết.
- Không nên trộn lẫn với các thuốc khác chứa máu hoặc các thành phần của máu, nhưng có thể sử dụng đồng thời với các chế phẩm tiêm khác khi thật sự cần thiết.
- Không nên trộn lẫn với protein thủy phân hoặc các dung dịch chứa cồn vì có thể tạo kết tủa protein.
- Không thêm các thuốc bổ sung vào dung dịch truyền.
- Khi sử dụng dung dịch cần theo dõi các thông số huyết động và nên kiểm tra nguy cơ tăng lưu lượng máu và quá tải tuần hoàn.

2.2. Dextran (Dextran 40)

Dextran 40 là một polyme glucose phân tử lượng thấp, phân tử lượng trung bình khoảng 40000, dao động trong phạm vi 10000 - 90000, được bào chế dưới dạng truyền tĩnh mạch trong dung dịch NaCl 0.9% hoặc glucose 5%.

Dung dịch có tác dụng cải thiện vi tuần hoàn, đề phòng huyết khối mà không ảnh hưởng lên loại nhóm máu, chủ yếu là ngăn chặn hoặc làm giảm các hồng cầu ngưng kết và/hoặc làm giảm độ nhớt của máu, nhưng cơ chế chính xác chưa được biết rõ. Dextran 40 có thể phủ lên hồng cầu, làm giảm lực liên kết và duy trì các hồng cầu ở trạng thái điện âm và làm các hồng cầu đẩy lẫn nhau. Dextran 40 cũng có thể phủ lên các phần tử hữu hình khác.

Ngoài ra, dextran còn có thể làm giảm tính cứng đờ của hồng cầu, nhờ đó dễ dàng đi qua các mạch máu nhỏ.

Ở người có chức năng thận bình thường, nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm nhanh trong giờ đầu sau khi truyền rồi sau đó chậm hơn nhiều. Các phân tử dextran có phân tử lượng 15000 hoặc thấp hơn bị đào thải nhanh qua thận; do đó, phân bố dextran trong huyết tương, tùy theo phân tử lượng, sẽ ngả về phía polyme phân tử lượng cao. Khoảng 70% liều dextran 40 được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi trong vòng 24 giờ sau khi truyền. Phân tử dextran có phân tử lượng 50000 hoặc cao hơn không được đào thải qua thận, nhưng bị giáng hóa chậm thành glucose và từ đó chuyển hóa thành carbon dioxide và nước. Một lượng nhỏ dextran cũng được bài tiết vào đường tiêu hóa và đào thải qua phân.

Chỉ định:

- Sốc giảm thể tích tuần hoàn và giảm vi tuần hoàn do mất máu, chấn thương, nhiễm độc nhiễm khuẩn, bỏng, viêm tụy, viêm màng bụng: khi chưa có máu, các sản phẩm của máu.
- Phòng ngừa sốc do phẫu thuật.
- Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch và tắc mạch phổi sau mổ hay sau chấn thương.
- Cải thiện tuần hoàn địa phương và làm giảm nguy cơ huyết khối trong ghép cơ quan.
- Làm dịch môi trong các máy bơm tạo oxy để truyền trong tuần hoàn ngoài cơ thể.

Một số lưu ý khi sử dụng:

- Trước khi truyền dextran, phải đánh giá cẩn thận tình trạng mất nước của người bệnh. Nếu có mất nước điện giải, cần điều trị song song bằng các dung dịch muối khoáng.
- Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ, sốt, quá mẫn với dextran thường xảy ra trong vòng vài phút đầu khi bắt đầu truyền với tỷ lệ < 1/1000. Tỷ lệ này sẽ giảm xuống mức 1/7000 nếu người bệnh được dùng dextran 1 trước khi truyền dextran 40. Liều lượng 20 ml dung dịch 15% dextran 1 đường tĩnh mạch 1 - 2 phút trước khi truyền dextran 40. Nếu quá 15 phút mà chưa truyền dextran 40, phải tiêm lại dextran 1 như trên. Nếu 48 giờ sau khi truyền dextran cao phân tử mà phải truyền dextran nữa thì lại phải tiêm cho người bệnh một liều dextran 1 như trước.
- Phải theo dõi hematocrit sau khi truyền dextran 40, tránh làm hematocrit giảm xuống dưới 30% thể tích. Khi truyền một lượng lớn dextran, nồng độ protein huyết tương sẽ bị giảm.
- Tỷ lệ suy thận cấp do dextran cao hơn ở người đã có tổn thương thận từ trước. Cơ chế sinh bệnh rối loạn chức năng thận trong khi điều trị bằng dextran 40 chủ yếu là do tăng độ nhớt trong lòng ống thận, giảm lưu lượng qua ống thận, hấp thu chất keo vào tế bào ống thận bằng cơ chế ẩm bào và có thể còn do tổn thương trực tiếp biểu mô ống thận. Nguy cơ suy thận cấp tăng lên do các thuốc cản quang có liên quan đến cơ chế sinh bệnh suy thận do dextran. Cần theo dõi chức năng thận sát sao khi buộc phải dùng đồng thời dextran và chất cản quang. Nếu thấy thiếu niệu hoặc vô niệu, phải ngừng truyền dextran và dùng thuốc lợi tiểu như furosemid hoặc truyền dịch phù hợp.
- Nếu xảy ra xuất huyết (vì dextran tương tác với yếu tố VIII) ở người bệnh bị thiếu tiềm ẩn yếu tố VIII, thì phải dùng chế phẩm đậm đặc chống hemophilia.
- Không sử dụng cho người bệnh mẫn cảm với dextran; cơ thể mất nước nhiều; suy thận, thiếu niệu, vô niệu; suy tim mất bù (nguy cơ quá tải tuần hoàn); phù phổi; cơ địa chảy máu; có nguy cơ chảy máu, giảm tiểu cầu; giảm fibrinogen-máu, rối loạn đông máu.

2.3. Hydroxyethyl starch (Volulyte 6%)

Hydroxyethyl starch (HES) là chất trùg phân tổng hợp, nguồn gốc từ tinh bột thay thế huyết tương khi có giảm thể tích tuần hoàn trong choáng mất máu, nhiễm khuẩn, chấn thương hoặc phẫu thuật khi việc sử dụng dịch truyền đơn thuần không mang lại hiệu quả đầy đủ. Dung dịch này còn được sử dụng trong tuần hoàn ngoài cơ thể.

Thành phần dung dịch Volulyte 6%:

- Poly (O-2-hydroxyethyl) starch: 60 g/L
Độ thay thế 0.38-0.45
Trọng lượng phân tử trung bình 130 000 Da
- Na⁺ : 137 mmol/L
- K⁺ : 4 mmol/L
- Mg²⁺ : 1.5 mmol/L
- Cl⁻ : 110 mmol/L
- CH₃COO⁻ : 34 mmol/L

Nồng độ thẩm thấu lý thuyết 286.5 mOsm/L, pH 5.7 - 6.5.

Một số lưu ý khi sử dụng:

- Không sử dụng dịch truyền HES cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết, tổn thương do bỏng hoặc bệnh nhân nặng do nguy cơ tổn thương thận và tử vong liên quan đến việc sử dụng dịch truyền HES trên những đối tượng bệnh nhân này.
- Chỉ sử dụng dịch truyền HES trong trường hợp điều trị giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp khi các dịch truyền đơn thuần không cho hiệu quả đầy đủ.
- Hiện còn thiếu các dữ liệu về độ an toàn dài hạn của dịch truyền HES sử dụng trên bệnh nhân chấn thương và bệnh nhân phẫu thuật. Do đó, cần thận trọng đánh giá hiệu quả/nguy cơ khi xét đến độ an toàn dài hạn và cân nhắc những lựa chọn điều trị sẵn có khác khi sử dụng HES trên đối tượng bệnh nhân này.
- Sử dụng dịch truyền HES với liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Trong quá trình điều trị, cần liên tục theo dõi huyết động của bệnh nhân để có thể ngừng dịch truyền ngay khi huyết động đạt được mục tiêu.
- Chống chỉ định sử dụng dịch truyền HES cho bệnh nhân:
 - Suy thận hoặc bệnh nhân sử dụng các liệu pháp thay thế thận. Ngừng dịch truyền HES ngay khi có các dấu hiệu tổn thương thận đầu tiên. Do đã có báo cáo về việc cần dùng liệu pháp thay thế thận sau 90 ngày dùng HES, các bệnh nhân đã được điều trị bằng dịch truyền HES cần được theo dõi chức năng thận trong vòng ít nhất 90 ngày sau khi dùng thuốc.
 - Rối loạn đông máu nặng. Ngừng HES ngay khi có dấu hiệu rối loạn đông máu đầu tiên. Trong trường hợp vẫn tiếp tục sử dụng dịch truyền này, cần theo dõi chặt chẽ các chỉ số đông máu của bệnh nhân.
 - Quá tải dịch, đặc biệt các trường hợp phù phổi và suy tim xung huyết.
 - Tăng kali máu nghiêm trọng, tăng natri hoặc clo máu nghiêm trọng.

- Bệnh nhân lọc máu.
- Xuất huyết não.
- Bệnh nhân mắc bệnh gan nặng.

II. Dịch truyền dinh dưỡng

1. Dung dịch Glucose trong nước

Glucose thường được sử dụng để cung cấp năng lượng và điều trị mất nước cho người bệnh.

1 gam glucose cung cấp 4 kcal năng lượng.

	Dung dịch Glucose 5%	Dung dịch Glucose 10%	Dung dịch Glucose 30%
Thành phần và độ thẩm thấu	<ul style="list-style-type: none"> • Glucose: 50 g/L • Độ thẩm thấu: 252 mOsm/L • Ban đầu dung dịch có tính đẳng trương, sau khi glucose bị chuyển hóa thì dung dịch trở nên nhược trương và cung cấp nước tự do cho cơ thể 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucose: 100 g/L • Độ thẩm thấu: 555.5 mOsm/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucose: 300 g/L • Độ thẩm thấu: 1666 mOsm/L
Tác động lên các khoang dịch	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng thể tích dịch ngoại bào • Tăng thể tích dịch nội bào 		
Áp dụng trên lâm sàng	<ul style="list-style-type: none"> • Điều chỉnh việc thiếu hụt carbohydrate và nước tự do • Liệu pháp truyền dịch duy trì trong các trường hợp đặc biệt (nhiễm ceton thứ phát do ngộ độc rượu hoặc suy dinh dưỡng, hạ đường huyết) • Dung môi của các thuốc dùng đường tĩnh mạch (như noradrenaline được pha loãng trong dung dịch glucose 5%) 		
Nguy cơ	<ul style="list-style-type: none"> • Hạ natri máu • Phù não • Phù phổi • Tăng đường huyết (đặc biệt ở người bệnh đái tháo đường) • Hạ kali máu (sử dụng glucose → tăng tiết insulin → tăng hoạt động của bơm Na,K-ATPase → vận chuyển ion Kali vào trong tế bào → hạ kali máu) 		

Liệu pháp truyền dịch duy trì bằng dung dịch nhược trương có thể gây biến chứng hạ natri máu và phù não.

2. Dung dịch amino acid

Amino acid là thành phần cơ bản cấu trúc nên protein (chất đạm). Có 20 loại amino acid tham gia vào cấu trúc của protein và đóng vai trò quan trọng trong cơ thể người, trong đó có 9 loại amino acid thiết yếu cơ thể không tự tổng hợp được mà phải bổ sung qua chế độ ăn hoặc từ sự thoái giáng của các protein khác. Amino acid bán thiết yếu (hay thiết yếu theo điều kiện) là các amino acid có thể được tổng hợp đủ lượng cần thiết từ các tiền chất có sẵn trong tình trạng cơ thể khỏe mạnh bình thường, tuy nhiên khi cơ thể bị stress hoặc trong tình trạng bệnh, việc tổng hợp các amino acid này bị giới hạn và chúng trở thành các amino acid thiết yếu. Amino acid không thiết yếu là các amino acid cơ thể có thể tổng hợp được từ các chất trung gian chuyển hóa một cách không giới hạn, và do đó, không cần phải cung cấp từ chế độ ăn.

Phân loại amino acid theo mức độ thiết yếu

Amino acid thiết yếu (essential)	Amino acid bán thiết yếu hay thiết yếu theo điều kiện (semi-essential/conditionally essential)	Amino acid không thiết yếu (non-essential)
Histidin	Arginin	Alanin
Isoleucin	Glycin	Aspartic acid
Leucin	Prolin	Asparagin
Lysin	Tyrosin	Glutamic acid
Methionin	Cystein	Serin
Phenylalanin	Glutamin	
Threonin		
Tryptophan		
Valin		

Khi được sử dụng để cung cấp năng lượng, các amino acid cung cấp 4 kcal/gam amino acid. Do đó, từ nồng độ của dung dịch, ta có thể tính được mức độ năng lượng mà dung dịch amino acid đang dùng sẽ cung cấp cho người bệnh.

Bệnh nhân có rối loạn về chức năng thận và chức năng gan có những thay đổi về amino acid đồ (aminogram) so với người bình thường, do đó, cần những dung dịch amino acid có thành phần được điều chỉnh cho phù hợp với những sự thay đổi này. Tỷ số Fischer xác định tương quan giữa lượng (mol) amino acid phân nhánh (BCAA - Isoleucin, Leucin, Valin) và amino acid mạch thơm (AAA - Phenylalanin, Tyrosin) trong cơ thể người, cũng như trong các sản phẩm dung dịch amino acid được sử dụng trong lâm sàng.

Bệnh nhân suy gan có sự giảm nồng độ BCAA và tăng nồng độ AAA trong máu. Sự thay đổi này được xem là có đóng góp vai trò trong bệnh sinh của bệnh não gan (hepatic

encephalopathy). Giả thuyết cho điều này là bởi các BCAA và AAA có chung các chất vận chuyển để đi qua hàng rào máu - não (blood-brain barrier - BBB), do đó khi nồng độ BCAA giảm, giảm sự cạnh tranh trên chất vận chuyển, làm thuận lợi hơn cho việc vận chuyển các AAA vào não. Các AAA này khi vào não, tạo ra các “chất dẫn truyền thần kinh giả” (“false neurotransmitters”), như octopamine, tyrosine, phenylethylamine, làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng não. Sự giảm nồng độ của các BCAA được cho là do chúng được tiêu thụ nhanh chóng để tạo năng lượng và tạo glutamate để giải độc ammonia ở cơ vào não; trong khi đó, sự tăng nồng độ các AAA là do gan bị suy giảm khả năng chuyển hóa và thanh thải. Do đó, các sản phẩm dung dịch amino acid cho bệnh nhân có bệnh về gan có hàm lượng BCAA cao và hàm lượng AAA rất thấp. Vì vậy, tỷ lệ BCAA/amino acid toàn phần và tỷ số Fischer của các sản phẩm này cao hơn nhiều so với các dung dịch amino acid chuẩn, đồng thời tỷ lệ AAA/amino acid toàn phần giảm đi đáng kể.

Ở bệnh nhân suy thận, nồng độ amino acid huyết tương hầu như là giảm, do chế độ ăn hạn chế protein; trong đó, nồng độ các BCAA giảm đáng kể. Trên cơ sở này, các sản phẩm dung dịch amino acid thiết kế cho bệnh nhân suy thận cũng có hàm lượng cao của các BCAA, tức là tỷ lệ BCAA/amino acid toàn phần tăng nhiều (nhưng không giảm % hàm lượng của các AAA, do đó, tỷ số Fischer tương tự như các dung dịch amino acid chuẩn).

Đối với trẻ sơ sinh và trẻ em, các sản phẩm amino acid được bổ sung một số amino acid thiết yếu cho trẻ.

Ví dụ: Vaminolact

- Thành phần chứa 18 amino acid thiết yếu và không thiết cần cho sự tổng hợp protein, thành phần này dựa trên công thức của sữa mẹ.
- Có chứa taurin, một amino acid thường có trong sữa mẹ, giúp phòng ngừa ứ mật ở trẻ sơ sinh, và nếu thiếu taurin có thể gây rối loạn võng mạc ở trẻ.
- Chứa cystein và tyrosin, các amino acid cần thiết cho trẻ, đặc biệt là trẻ sinh non.

Một số dung dịch amino acid sử dụng tại Bệnh viện Nhi tỉnh Gia Lai

Tên amino acid (g)	Alvesin 10E	Amiparen-10	Aminoleban 8%	Kidmin	Vaminolact
Thể tích (ml)	500	200	200	200	Mỗi 1000 ml
Phân loại	Chuẩn	Chuẩn	Bệnh gan	Bệnh thận	Trẻ em
L-Isoleucin	2.5	1.6	1.8	1.8	3.1
L-Leucin	4.45	2.8	2.2	2.8	7
L-Valin	3.1	1.6	1.68	2	3.6
L-Histidin	1.5	1	0.48	0.7	2.1
L-Lysin	3.425	2.96 (L-Lysin acetate)	1.22	1	5.6

L-Methionin	2.2	0.78	0.2	0.6	1.3
L-Phenylalanin	2.35	1.4	0.2	1	2.7
L-Threonin	2.1	1.14	0.9	0.7	3.6
L-Tryptophan	0.8	0.94	0.14	0.5	1.4
L-Arginin	2.875	2.1	1.2	0.9	4.1
Glycin	6	1.18	1.8	–	2.1
L-Prolin	2.75	1	1.6	0.6	5.6
L-Tyrosin	0.2	0.1	–	0.1	0.5
L-Cystein	–	0.2	0.06	0.2	1
L-Alanin	5.25	1.6	1.5	0.5	6.3
Acid L-Aspartic	2.8	0.2	–	0.2	4.1
Acid L-Glutamic	3.6	0.2	–	0.2	7.1
L-Serin	1.15	0.6	1	0.6	3.8
Taurin	–	–	–	–	0.3
Tổng số amino acid	50 g	20 g	15.98 g	14.41 g	65.3 g
Tổng hàm lượng nitơ	15.8 g/L	15.7 g/L	12.2 g/L	10 g/L	9.3 g/L
Thành phần năng lượng	200 kcal	80 kcal	63.92 kcal	57.6 kcal	240 kcal
Độ thẩm thấu (mOsm/L)	1021	Xấp xỉ 3 lần so với dung dịch NaCl 0.9%	768	580	510
% BCAA	20.1	30	35.54	45.83	20.98
% AAA	5.1	7.5	1.25	7.64	4.9
Tỷ số Fischer			37.05	7.89	5.64

3. Nhũ dịch lipid (SMOFlipid)

Nhũ dịch lipid là một phần của chế độ nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch, cung cấp các acid béo thiết yếu, với mức năng lượng 9 kcal/g. Trong đó các loại nhũ dịch thế hệ mới như SMOFlipid được ưu tiên lựa chọn vì thành phần bao gồm dầu cá, có hàm lượng lớn các acid béo omega 3 như EPA và DHA, làm giảm đặc tính gây viêm và còn được xem là có đặc tính chống viêm, đồng thời có hàm lượng thấp phytosterol (một dạng sterol nguồn gốc thực vật,

tích tụ ở gan gây ứ mật khi truyền tĩnh mạch kéo dài, còn có thể phá vỡ hồng cầu, giảm chức năng của bạch cầu trung tính làm tăng nguy cơ nhiễm trùng) và hàm lượng cao alpha-tocopherol (dạng có hoạt tính sinh học của vitamin E) đáng kể so với tinh dầu có nguồn gốc thực vật.

SMOFlipid 20% 100ml cung cấp 200 kcal năng lượng, pH khoảng 8, độ thẩm thấu khoảng 380 mOsm/L.

Tài liệu tham khảo

1. Intravenous fluid therapy cập nhật ngày 04/05/2021, https://www.amboss.com/us/knowledge/Intravenous_fluid_therapy.
2. Felice Eugenio Agrò. *Body Fluid Management: From Physiology to Therapy*. 2013. DOI:10.1007/978-88-470-2661-2.
3. Matt Vera, BSN, R.N. (2021). *IV Fluids and Solutions Guide & Cheat Sheet*.
4. Phạm Công Khanh (2019). *Các loại dung dịch amino acid sử dụng trong lâm sàng*.
5. Tài liệu thông tin thuốc của các sản phẩm.
6. Dược thư Quốc gia Việt Nam (2015).
7. Cục Quản lý dược, Công văn số 11039/QLD-ĐK ngày 30 tháng 06 năm 2014 về việc cập nhật thông tin dược lý đối với dịch truyền hydroxyethyl starch (HES).
8. Trung tâm DI & ADR Quốc gia, *Medsafe: Ngày 25/9/2018, Cơ quan quản lý Dược phẩm New Zealand đã gửi cán bộ y tế của Fresenius Kabi về cập nhật thông tin an toàn thuốc liên quan đến chế phẩm VOLULYTE 6% hydroxyethyl starch 130/0,4, dung dịch 500 ml truyền tĩnh mạch*.

HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC HỢP LÝ

Thời điểm dùng thuốc có thể ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả điều trị, tác dụng không mong muốn cũng như việc tuân thủ của bệnh nhân.

Các yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc trong ngày: mục đích dùng thuốc, dược lý thời khắc, cơ chế tác dụng của thuốc, ảnh hưởng của thức ăn tới hấp thu, tương tác giữa thuốc với thuốc, tránh tác dụng phụ của thuốc hoặc tính thuận tiện cho bệnh nhân.

Thời điểm uống của một số thuốc trong danh mục thuốc tại bệnh viện nhi tỉnh Gia Lai:

(Chú thích: ● Bắt buộc tuân thủ ○ Có thể thay đổi thời điểm uống)

HOẠT CHẤT	BIỆT DƯỢC	THỜI ĐIỂM UỐNG			GHI CHÚ
		Xa bữa ăn	Vào bữa ăn	Tùy ý	
Mebendazole	Mebendazole 500mg			○	Uống buổi sáng lúc đói sẽ đạt hiệu quả tốt nhất

HOẠT CHẤT	BIỆT DƯỢC	THỜI ĐIỂM UỐNG			GHI CHÚ
		Xa bữa ăn	Vào bữa ăn	Tùy ý	
Omeprazol	Kagasdine 20mg	●			- Uống trước ăn 30-60 phút. - Không nhai, nghiền.
Esomeprazol	- Emanera 20mg - Nexium Sac 10mg				
Magnesi hydroxyd Nhôm hydroxyd	- Antilox - Varogel S - Lahm - Atirlic forte	○			- Uống sau ăn 30 phút hoặc lúc đầu. - Nếu uống kèm thuốc khác thì uống trước antacid 1 tiếng hoặc sau antacid 2 tiếng.
Penicillin V	Penicillin V kali 400000 IU	●			Uống trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ
Amoxicillin (có hoặc không kết hợp acid clavulanic)	- Amoxicillin 500mg - Augbidil 250mg/31,25mg - Augmentin 250mg/31,25mg - Augbidil 625 - Claminat 500mg/125mg - Fabamox 250 - Medoclav 625mg			○	Nên uống ngay đầu bữa ăn
Cefuroxim	- Cefuroxime 125mg - Cefuroxime 125mg/5ml - Travinat 250mg		○		
Cefaclor	- Pyfaclor 500mg - Pyfaclor kid 125mg - SCD Cefaclor 250mg	○			Uống trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ
Erythromycin	Ery Children 250mg	○			Uống trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ
Azithromycin	- Binozyt susp 200mg/5ml - Vizicin 125				
Ciprofloxacin	Promaquin 500mg			○	Không uống cùng với đồ ăn chứa ion kim loại (Ca, Fe, Mg, Al) như nước khoáng, sữa và các chế phẩm từ sữa
Sắt	- Atitrim (sắt gluconat, mangan gluconat, đồng gluconat) - Bidiferon (sắt sulfat, folic acid)	○			- Nên uống trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ. - Không uống cùng sữa, ngũ cốc, trà,

HOẠT CHẤT	BIỆT DƯỢC	THỜI ĐIỂM UỐNG			GHI CHÚ
		Xa bữa ăn	Vào bữa ăn	Tùy ý	
	- Pymeferon (sắt sulfat, folic acid)				chất xơ, cafe, trứng, thuốc chứa Calci. - Nên uống cùng nước cam, vitamin C để tăng khả năng hấp thu sắt.
Levothyroxin	Disthyrox 100mcg	○			- Dùng ngay sau khi thức dậy vào buổi sáng khi dạ dày rỗng. - Dùng đều đặn hàng ngày vào những thời điểm tương tự nhau.
Furosemid	Agifuros 40mg			○	Nên uống vào buổi sáng để tránh đi tiểu về đêm
Spirolacton	Domever 25mg				
Captopril	- Captagim 25mg - Captopril 25mg	○			- Uống trước ăn 1 giờ. - Tránh thực phẩm giàu kali: chuối, phomat, thịt bò...
Domperidon	- Domperidon 10mg - Motilium 1mg/ml, 30ml	○			Uống trước ăn 15-30 phút
Men vi sinh: - Bacillus clausii - Lactobacillus acidophilus - Saccharomyces boulardii	- Progermila (Bacillus clausii) - Enterogran (Bacillus clausii) - Probio (Lactobacillus acidophilus) - Lacbiosyn (Lactobacillus acidophilus) - Micezym 100 (Saccharomyces boulardii)	○			-Nên uống trước ăn 30 phút. -Dùng cách xa kháng sinh. -Không pha vào thức ăn nóng.
Sorbitol	Sorbitol 5g	○			Uống trước ăn 10 phút
Prednisolon	Prednisolone 5mg			○	Nên uống 1 lần/ngày vào buổi sáng từ 6 - 8 giờ nhằm giảm tác dụng phụ ức chế trục dưới đồi - tuyến yên -
Methyl prednisolon	- m-Rednison 16 - Menison 4mg - Methyl prednisolon 4mg				

HOẠT CHẤT	BIỆT DƯỢC	THỜI ĐIỂM UỐNG			GHI CHÚ
		Xa bữa ăn	Vào bữa ăn	Tùy ý	
					tuyến thượng thận.
Tramadol (dạng phối hợp với paracetamol)	Di-antipain		○		Thức ăn hoặc sữa giúp giảm tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa
Ibuprofen	Hagifen Kids 100mg		○		

Tài liệu tham khảo

1. Dược lâm sàng (NXB Y học Hà Nội – 2014)
2. Hướng dẫn sử dụng của Nhà sản xuất

Gia Lai, ngày 15 tháng 07 năm 2021

Người soạn
(Ký và ghi rõ họ tên)

Khoa Dược
(Ký và ghi rõ họ tên)

Lãnh đạo bệnh viện
(Ký và ghi rõ họ tên)

Phạm Thị Thảo

Phan Thị Thanh Thìn

Từ Thị Mai Linh